



« Un symbiote pas si sain »

Staff Pinel
Pitié Salpêtrière
18/06/2015

Mr T. Alexandre

- Né en 1992 à Drancy
- ATCD: appendicectomie en 2007
- Pas d'ATCD familiaux ni de consanguinité
- Pas de traitement, pas d'allergie connue

Premier round

- Enfance et adolescence:
 - Pas de retard des acquisitions motrices et cognitives
 - Sportif (foot, kung-fu) sans soucis
- En novembre 2010 (8 ans): arrêt du sport devant des crises douloureuses abdominales:
 - Prédominant en fosse iliaque droite
 - Diarrhées pluri quotidiennes
 - Perte de 10 kg en un an

Bilan

- Endoscopique et radiologique parlant d'iléite terminale, d'ulcérations aphtoïdes, avec une biopsie retrouvant une inflammation aiguë
 - Traitement par CORTANCYL (1 mg/kg/jr): amélioration initiale puis récursive
 - Introduction HUMIRA mars 2011 (une inj° 160 mg): sans efficacité

Au total

- Tableau de syndrome de Koenig / Pseudo-Obstruction Intestinale Chronique (POIC) dans un contexte de probable MICI (Crohn)
 - Patient soulagé par le tabagisme...
- Prise en charge par PENTASA

POIC

- Tableau syndromique digestif de multiples origines
- Affection rare: incidence 1/an/million Rudolph CD et al. JPGN 1997;24:10212
- Sex ratio 1/3, age 20 - 40 ans Di Lorenzo C et al. Gastroenterology 1999;116:980-7
- Sporadique > 80 %. Forme primitive rare, plutôt pédiatrique

- Clinique:

Suspecter cliniquement le diagnostic de POIC	
Distension abdominale :	40%
Nausées – vomissements :	70 %
Douleurs abdominales :	70 %
Constipation :	20 %
Diarrhée :	40 %
Amaigrissement :	37 %
anorexie :	20 %
Symptômes urinaires :	15 %
Autres symptômes :	25 %

- Sex ratio : 1/3
- Age moyen lors du diagnostic : 26 à 43 ans
- Délai entre les premiers symptômes et la 1ère chirurgie : 5,8 ans
- symptômes récidivants sans accalmie complète, stable au cours du temps
- ATCD(s) de « laparotomie blanche » +++
- Forme sporadique > 80%

POIC

- Tableau syndromique digestif de multiples origines
- Affection rare: incidence 1/an/million? Rudolph CD et al. JPGN 1997;24:10212

- Sex ratio 1/3, age 20 - 40 ans

Di Lorenzo C et al. Gastroenterology 1999;116:980-7

- Sporadique > 80 %. Forme primitive rare, plutôt pédiatrique

- Clinique:



Suspecter cliniquement le diagnostic de POIC

Distension abdominale :	40%
Nausées – vomissements :	70 %
Douleurs abdominales :	70 %
Constipation :	20 %
Diarrhée :	40 %
Amaigrissement :	37 %
anorexie :	20 %
Symptômes urinaires :	15 %
Autres symptômes :	25 %

- Sex ratio : 1/3
- Age moyen lors du diagnostic : 26 à 43 ans
- Délai entre les premiers symptômes et la 1ère chirurgie : 5,8 ans
- symptômes récidivants sans accalmie complète, stable au cours du temps
- ATCD(s) de « laparotomie blanche » +++
- Forme sporadique > 80%

Diapo du Dr JOLY, HGE, Beaujon

Classification et diagnostic

- Myopathie viscérale
- Mésoenchymopathie viscérale
- Neuropathie viscérale

De Giorgio R et al. Gut 2004;53:1549-52

- Manométrie ++ : œsophage → antro-duodénale → rectale

POIC secondaires

- Atteinte des muscles lisses
 - Connectivites , dystrophies musculaires, cytopathie mitochondriale
- Atteinte neurologique
 - Atteinte du SNC, dysautonomie (Parkinson, Shy-Drager, Guillain Barré, botulisme), lésions médullaire
- Atteinte du plexus myentérique
 - Paranéoplasique (Anti-corps anti-Hu), post infectieux (Chagas, EBV, CMV, VZV, rotavirus)
- Médicaments
 - INH, anthraquinone, adria, IC, clonidine, ADIII, MTX, anti-parkinsonien, opiacés, anti-cholinergiques, ipecac
- Anomalies métaboliques
 - Hypothyroïdie, hyper-parathyroïdie, phéochromocytome, troubles ioniques (Ca, Mg, K), maladie de Fabry, porphyrie aiguë intermittente
- Causes diverses
 - sprue réfractaire, entérite radique? anorexie mentale, sarcoïdose, by-pass jéjuno-iléal, ischémie mésentérique, maladie de Crohn, diverticulose du grêle, mucoviscidose, séquelles de chirurgie viscérale

POIC et neurologie

- Neuropathie:
 - De la dysfonction à l'aganglionose
 - Inflammatoire: virale, paranéoplasique, auto-immune
 - Dégénérative/toxique: MPI, diabète
 - Hériditaire: NEM, Hirschsprung
- Myopathie:
 - Dystrophie, porphyrie, auto-immune

Traitement

- Prokinétiques (« classiques », anticholinergique, analogue somatostatine...)
- Lutte contre la pullulation microbienne
- Antalgiques (opioïdes ++)
- PEC nutritionnelle : régulièrement parentérale
- Chirurgie → transplantation intestinale

Deuxième round

- Rapidement, installation d'une intolérance à l'effort:
 - Douleurs sans faiblesse pour 10 minutes de marche, 3 étages
- Clinique:
 - Amyotrophie diffuse prédominant aux membres inférieurs. Testing normal
 - Abolition ROT aux MI
 - Pas de rétractions
 - Pas de trouble sensitif



Bilan



- Pas de trouble cardiaque
- EFR: normale
- CPK: 136 UI/l
- Lactate normal: 1.7 mmol/l (1.0 – 1.8 mmol/l)
- Profil des acyl carnitines: augmentation modérée des chaînes longues sans diminution de l'acétyl-carnitine C2

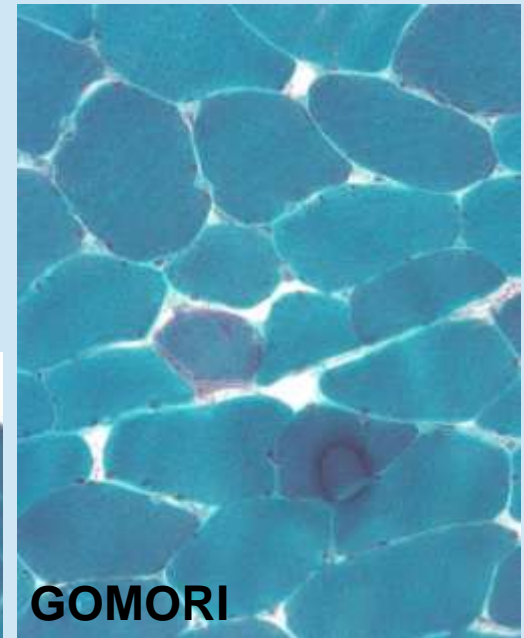
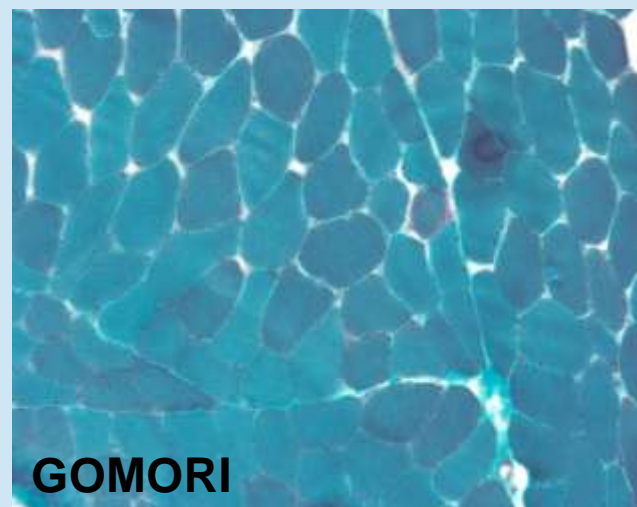
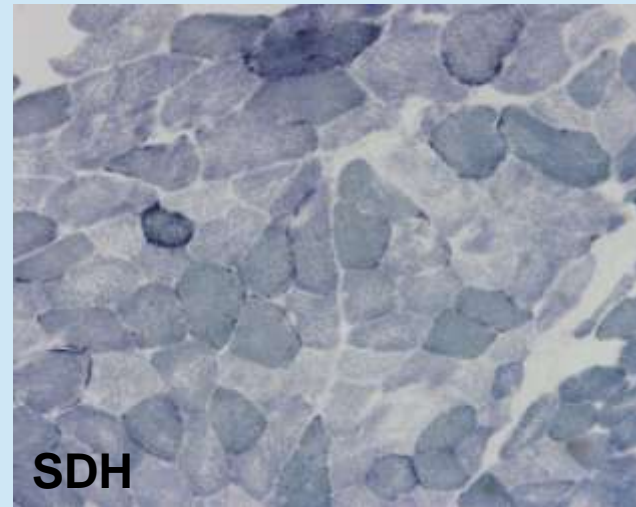
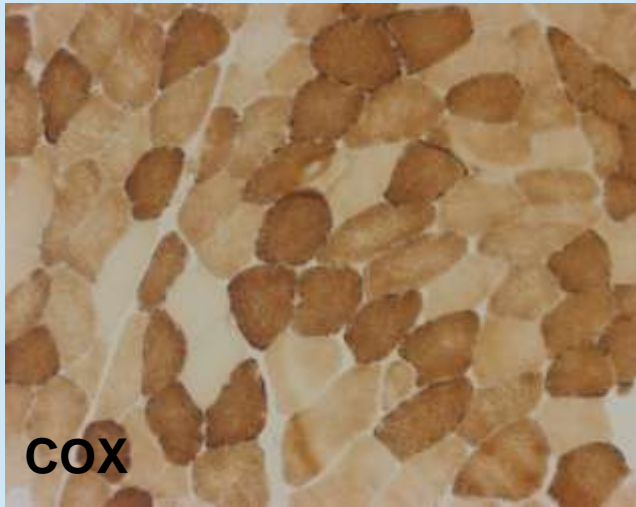
Diagnostic?



Comment poursuivre les investigations?

Biopsie musculaire (deltoïde gauche)

- Pas d'anomalie en paraffine
- HE: fibres de taille homogène, accentuation des « coups d'ongle » périphériques, et au moins une « ragged-red fiber »
- Pas de nécrose ni régénération
- Quelques rares fibres COX -, pas de surcharge en PAS, augmentation de la teneur en lipide dans les fibres I



Diagnostic?



Comment (encore)
poursuivre les
investigations?

Explorations complémentaires

- ENMG:

Conduction nerveuse motrice						
Nerf	Latence	Amplitude	Segment	Vitesse	Ratio ampli	Ratio surf
Péronier (SPE) D pédieux						
cheville	3.5 ms	8.20 mV		m/s	%	%
sus col	20.6 ms	4.94 mV	cheville-sus col	25 m/s	60.1 %	70.3 %
F	60.8 ms	0.09 mV	sus col-F	34 m/s	1.7 %	2.1 %
Péronier (SPE) G pédieux						
cheville	4.4 ms	6.69 mV		m/s	%	%
sus col	19.8 ms	3.98 mV	cheville-sus col	26 m/s	59.5 %	69.7 %
F	67.4 ms	0.09 mV	sus col-F	29 m/s	2.1 %	1.2 %
Tibial post (SPI) D plantaires internes						
cheville	4.5 ms	14.87 mV		m/s	%	%
Tibial post (SPI) G plantaires internes						
cheville	4.4 ms	10.89 mV		m/s	%	%
Médian.R court abd pouce.R						
poignet	4.1 ms	12.97 mV		m/s	%	%
coude	11.3 ms	11.69 mV	poignet-coude	36 m/s	90.1 %	94.9 %
Cubital.R add 5e doigt.R						
poignet	2.8 ms	9.40 mV		m/s	%	%
sous coude	8.6 ms	7.47 mV	poignet-sous coude	41 m/s	79.5 %	92.4 %
sus coude	10.6 ms	7.47 mV	sous coude-sus coude	38 m/s	100.0 %	103.9 %
Normales						
Médian	< 3,7 ms	> 6 mV		> 48 m/s	> 80 %	> 80 %
Cubital	< 3,0 ms	> 6 mV		> 48 m/s	> 80 %	> 80 %
Péronier	< 5,0 ms	> 3 mV		> 42 m/s	> 80 %	> 80 %
Tibial post	< 5,5 ms	> 6 mV		> 42 m/s	> 50 %	> 70 %

Explorations complémentaires

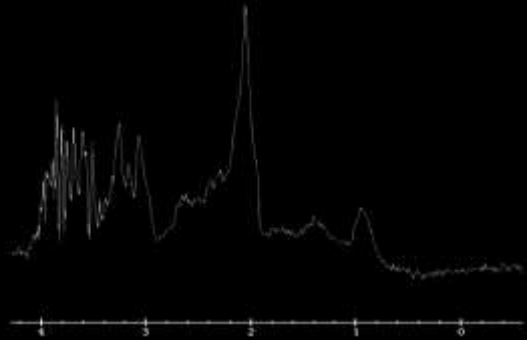
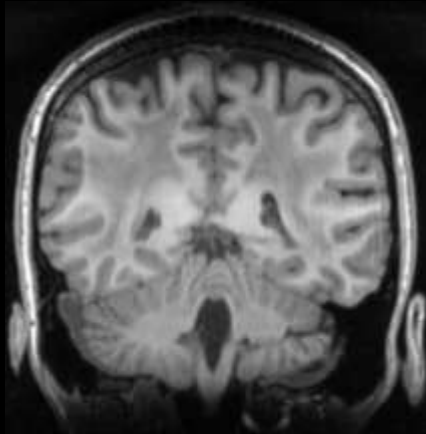
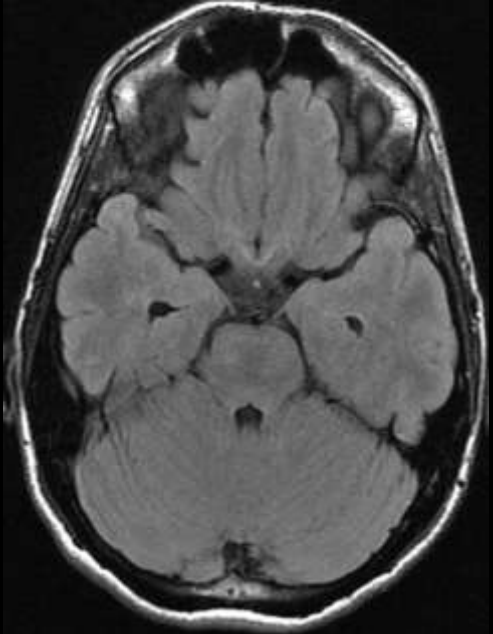
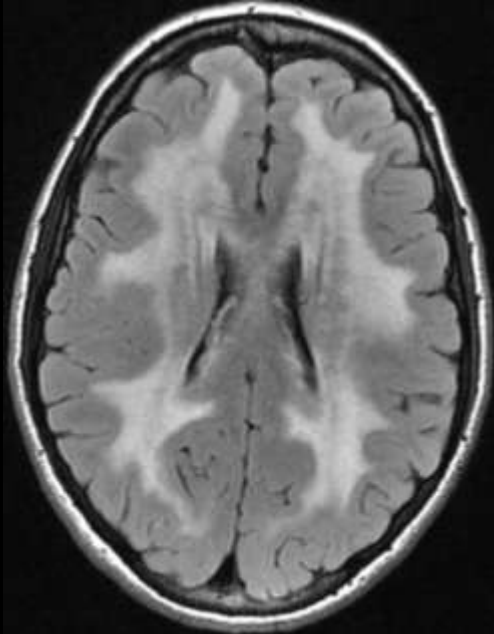
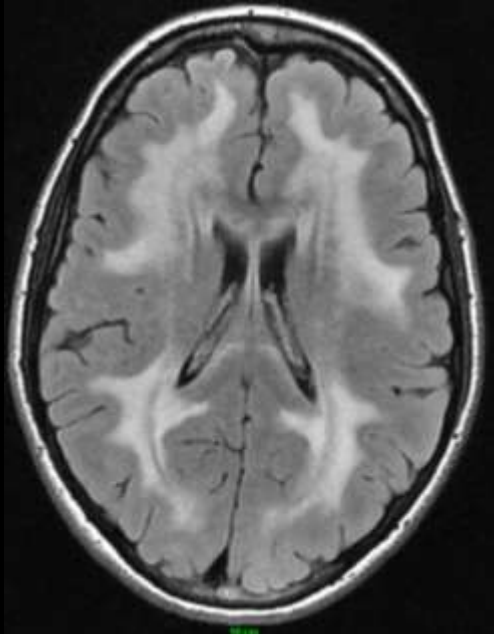
- ENMG:

Détection :

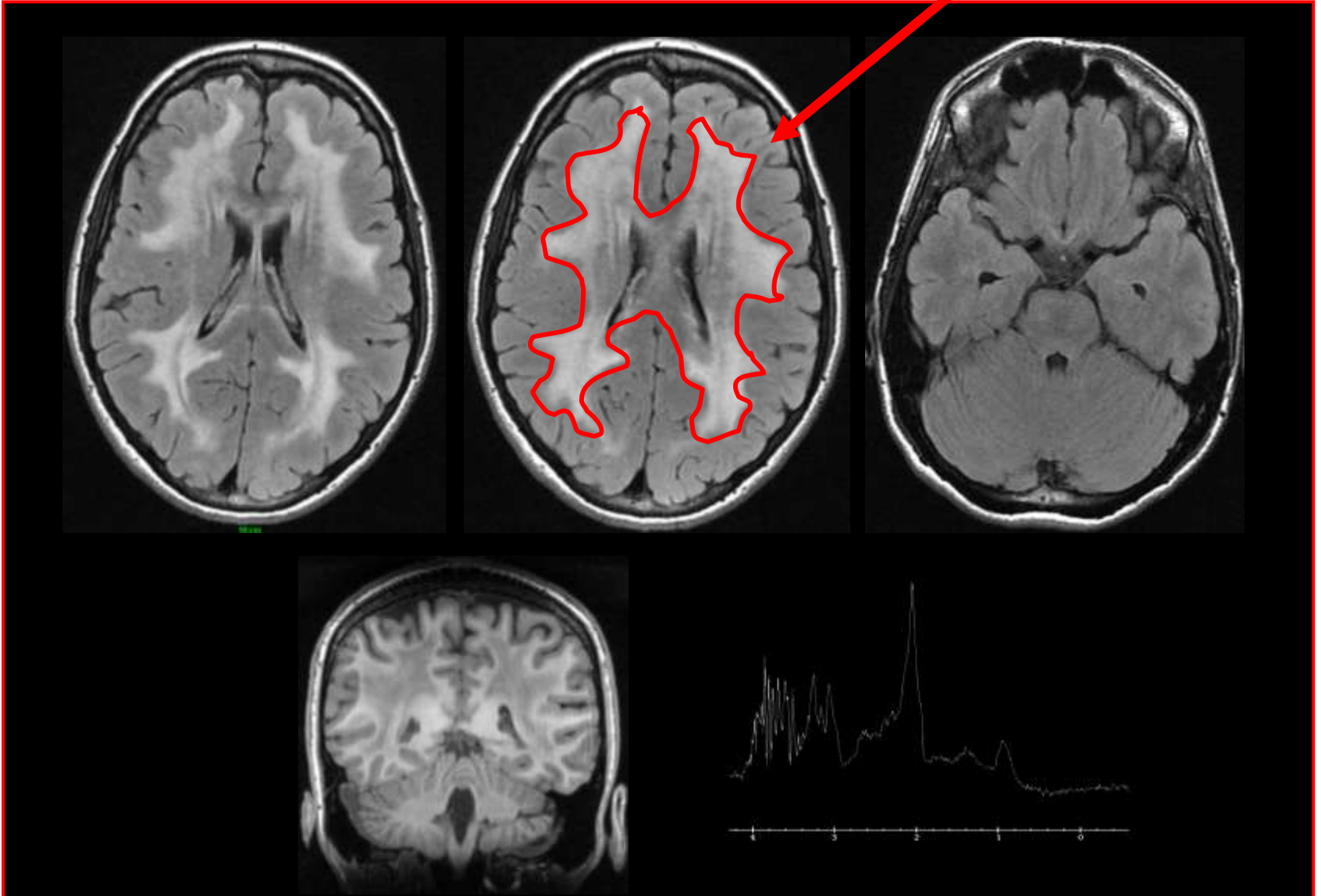
Tracés neurogènes
chroniques proximo
distaux

Conduction nerveuse motrice						
Nerf	Latence	Amplitude	Segment	Vitesse	Ratio ampli	Ratio surf
Péronier (SPE) D pédieux						
cheville	3.5 ms	8.20 mV		m/s	%	%
sus col	20.6 ms	4.94 mV	cheville-sus col	25 m/s	60.1 %	70.3 %
F	60.8 ms	0.09 mV	sus col-F	34 m/s	1.7 %	2.1 %
Péronier (SPE) G pédieux						
cheville	4.4 ms	6.69 mV		m/s	%	%
sus col	19.8 ms	3.98 mV	cheville-sus col	26 m/s	59.5 %	69.7 %
F	67.4 ms	0.09 mV	sus col-F	29 m/s	2.1 %	1.2 %
Tibial post (SPI) D plantaires internes						
cheville	4.5 ms	14.87 mV		m/s	%	%
Tibial post (SPI) G plantaires internes						
cheville	4.4 ms	10.89 mV		m/s	%	%
Médian.R court abd pouce.R						
poignet	4.1 ms	12.97 mV		m/s	%	%
coude	11.3 ms	11.69 mV	poignet-coude	36 m/s	90.1 %	94.9 %
Cubital.R add 5e doigt.R						
poignet	2.8 ms	9.40 mV		m/s	%	%
sous coude	8.6 ms	7.47 mV	poignet-sous coude	41 m/s	79.5 %	92.4 %
sus coude	10.6 ms	7.47 mV	sous coude-sus coude	38 m/s	100.0 %	103.9 %
Normales						
Médian	< 3,7 ms	> 6 mV		> 48 m/s	> 80 %	> 80 %
Cubital	< 3,0 ms	> 6 mV		> 48 m/s	> 80 %	> 80 %
Péronier	< 5,0 ms	> 3 mV		> 42 m/s	> 80 %	> 80 %
Tibial post	< 5,5 ms	> 6 mV		> 42 m/s	> 50 %	> 70 %

IRM cérébrale



IRM cérébrale



- POIC
- Neuropathie démyélinisante
- Leucoencéphalopathie

Comment poursuivre les explorations ?



Pathologie métabolique ?

- Dosage thymidine phosphorylase sur lymphocytes:
 - IndéTECTable (comparaison témoin)
- Dosage plasmatique:
 - Thymidine: 4,6 uM (N<1.5 uM)
 - 2' deoxyuridine: 6.6 uM (N<1.5 uM)

Confirmation moléculaire

- Gène *TYMP* :
 - Variant hétérozygote c.1013C>A dans l'exon 8, induit un codon stop en 338
 - Variant hétérozygote c1160G>A à la fin de l'intron 8, modifiant le site accepteur d'épissage (saut de l'exon 9?)

Confirmation moléculaire

- Gène *TYMP* :
 - Variant hétérozygote c.1013C>A dans l'exon 8, induit un codon stop en 338
 - Variant hétérozygote c1160G>A à la fin de l'intron 8, modifiant le site accepteur d'épissage (saut de l'exon 9?)

Signature moléculaire de la **MNGIE**

MNGIE

(Mitochondrial NeuroGastroIntestinal
Encephalomyopathy)

- Première description 1975, Fried et al
 - Deux sœurs, consanguinité, aréflexie, dysphagie, faiblesse, ophthalmoparésie
 - Dystrophie oculo-pharyngée autosomique récessive
- Description phénotypique et acronyme MNGIE 1994, Hirano et al
- Caractérisation génétique:
 - Délétion DNAMt multiple Lauber et al 1991
 - Mutation homozygote ou hétérozygote composée du gène TYMP (22q13.32-qter) Nishino et al 1999

Background

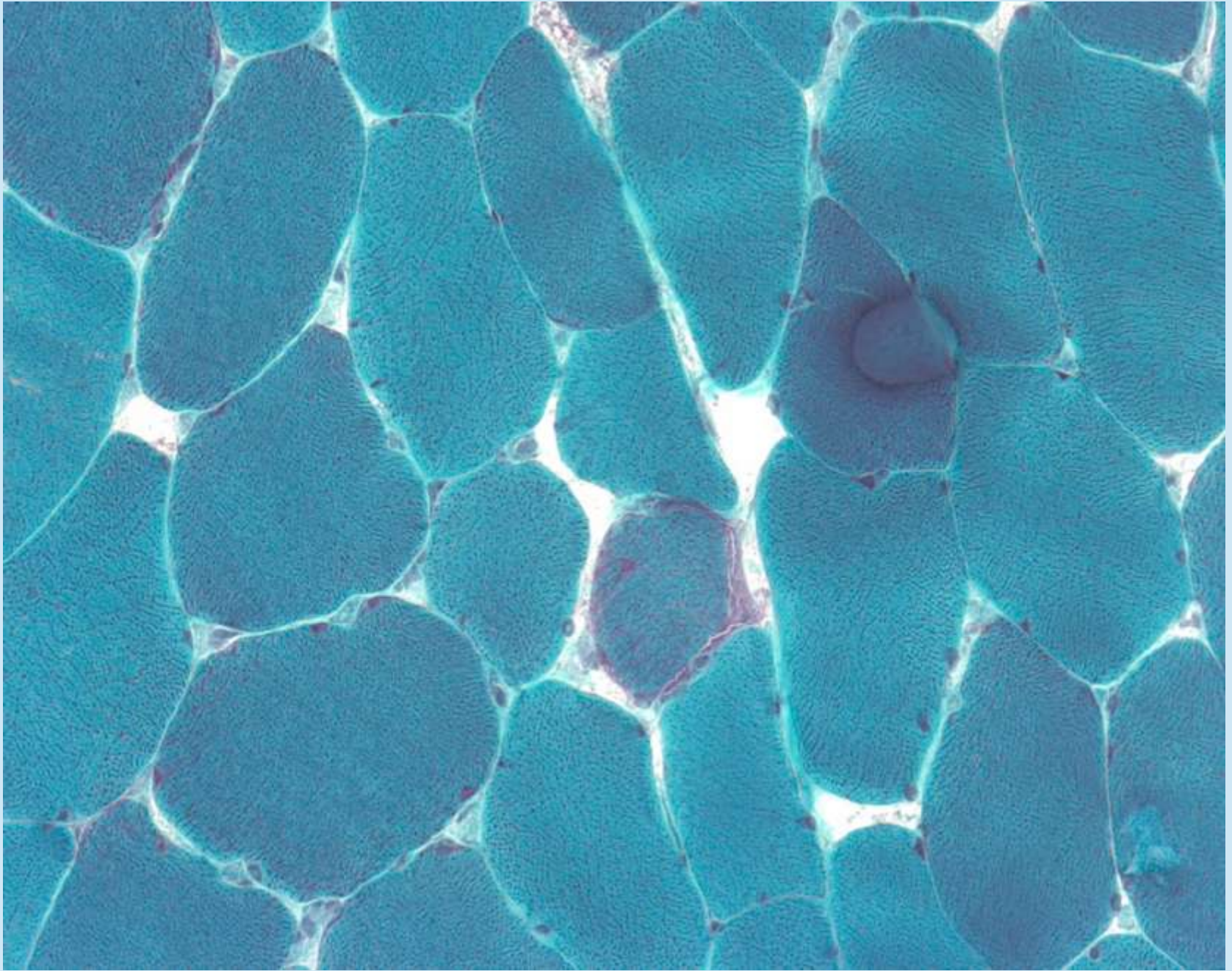
- 20 ans (extrême 5 mois – 35 ans)
- Sex ratio 1
- Pas de ségrégation raciale
- Mortalité importante 20 – 40 ans
- Autosomique récessif

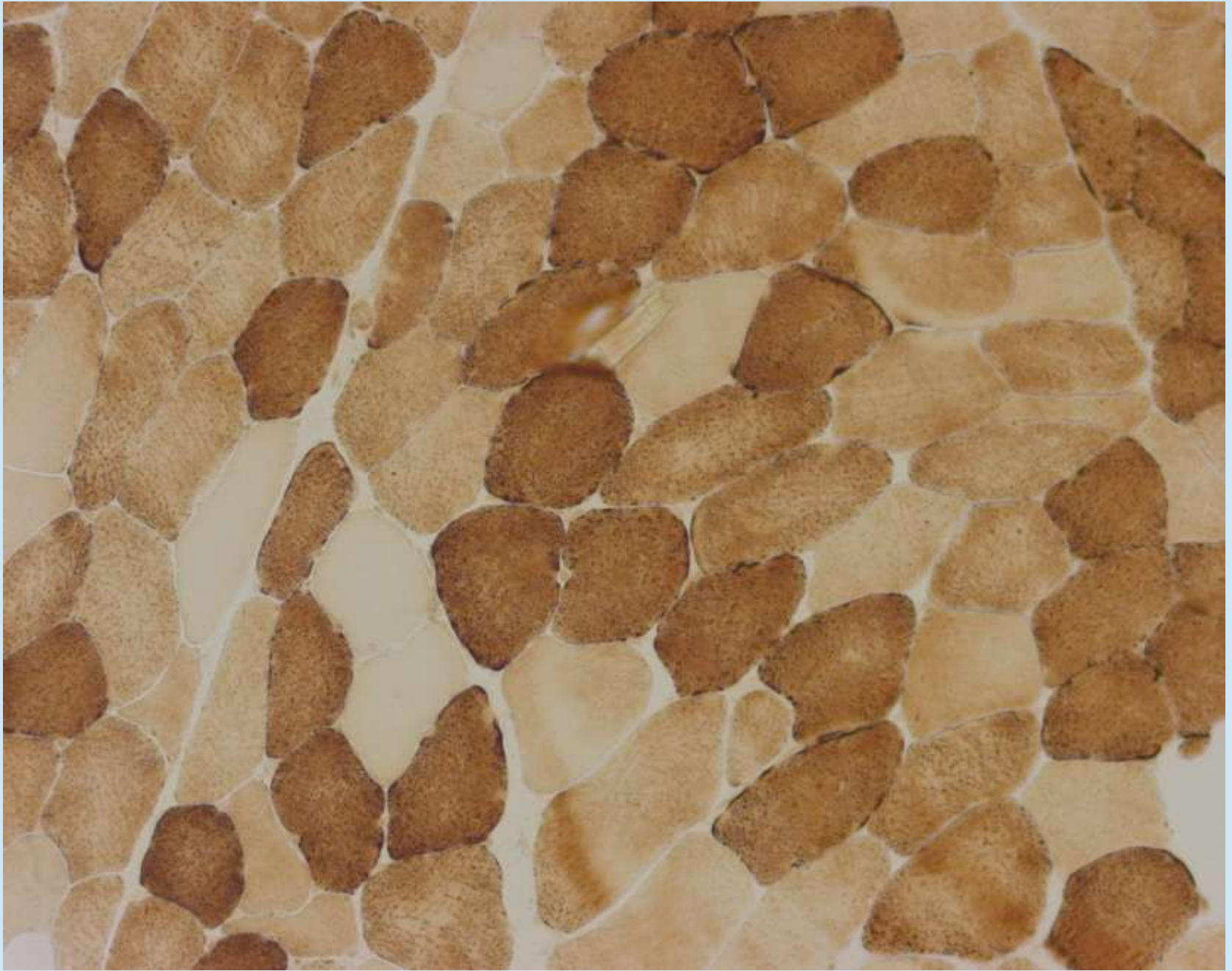
Phénotype

- Digestif +++: trouble de la motilité gastro intestinale (initial 50 %)
 - Douleurs abdominales, POIC
- Ophthalmoplégie, ptosis
- Leucoencéphalopathie souvent asymptomatique
- Neuropathie démyélinisante
- Amaigrissement, cachexie

Paraclinique

- IRM cérébrale avec spectroscopie
- ENMG
- +/- biopsie musculaire : anomalies mitochondriales





Confirmation diagnostique



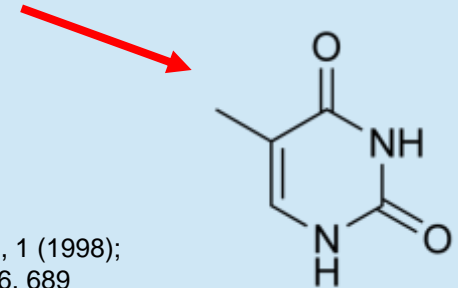
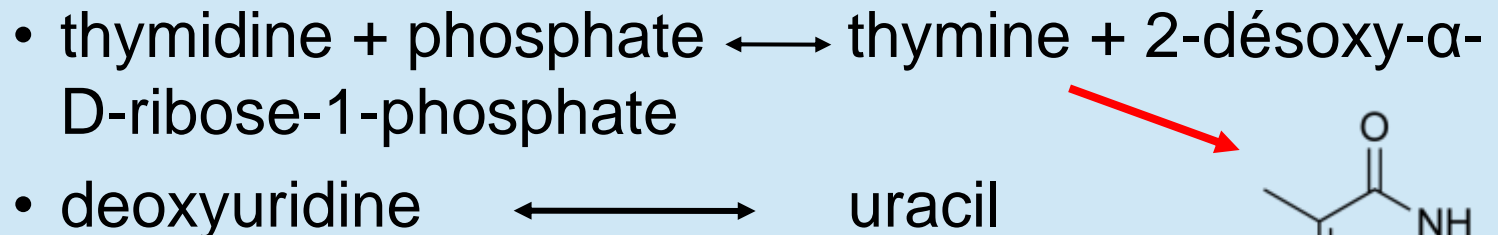
- Dosage activité thymidine phosphorylase dans les lymphocytes circulants (< 10 % contrôle)
- Dosage des métabolites circulants : thymidine et déoxyuridine ↗
- Etude du gène TYMP, chromosome 22, plusieurs mutations, homozygote ou hétérozygote composé

Physiopathologie



- Thymidine phosphorylase (TYMP, Chr 22):
 - Conservation d'espèce (procaryotes)
 - Expression mutli tissu (sauf muscle, tissu adipeux, rein)
 - Rôles: catalyseur, angiogénèse, trophicité cellulaire

A. Yoshimura *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta* 1034, 107 (1990)



N. S. Brown and R. Bicknell, *Biochem. J.* 334, 1 (1998);
L. Griffiths and I. J. Stratford, *Br. J. Cancer* 76, 689 (1997)

Physiopathologie



- Altération du pool nucléotidique
- Accumulation de thymidine et déoxyuridine
 - Altération des mécanismes de réparation de l'ADN mitochondrial
 - Délétions multiples



Perspectives thérapeutiques

- Juguler l'accumulation toxiques des métabolites
- Remplacer l'activité TP

« Faire le ménage »

- Hémodilution:

Spinazzola et al, 2002, J Biol Chem

G. la Marca et al, 2006, journal of mass spectrometry

- 2 + 1 patients
- Efficacité biologique très fugace

- Dialyse péritonéale :

Yavuz et al, 2007, Arch Neurol

- Une patiente de 16, 3 ans de traitement
- Diminution douleurs, prise de 5 kg, menstruations
- Pas d'efficacité biologique
- Récidive à l'arrêt

« Come back enzyme ! »

- Transfusion érythrocytes modifiés :
 - Recombinant E.Coli TP, méthode osmotique
 - Un patient de 26 ans
 - Efficacité biologique franche
 - Efficacité clinique (simple rash cutané)

Bridget E. Bax et al, 2013,
neurology

- Transplantation hépatique :
 - Foie riche source de TP
 - Pas d'essai

Elisa Boschetti et al,
2014, plosone

« Come back enzyme ! »

Allogreffe de moelle

- **Hirano, 2006, Neurology**

- Patient N°1, 21 ans:

- Fauteuil et nutrition parentérale, 41 kg – 168 cm
- Conditionnement: EDX, Fludarabine, Thymoglobuline
- Décès à J86: sepsis et détresse respiratoire

- Patient N°2, 30 ans

- 25 kg – 158 cm
- Faiblesse proximale, aréflexie, hypoesthésie distale
- Même protocole
- M+6.5: diminution douleurs abdominales, amélioration testing sensitif, ROT faibles bicipitaux et achilléens...

Allogeneic stem cell transplantation corrects biochemical derangements in MNGIE

M. Hirano, MD, R. Marti, PhD, C. Casali, MD, PhD, S. Tadesse, BS, T. Uldrick, MD, B. Fine, MD, D.M. Escolar, MD, M.L. Valentino, MD, I. Nishino, MD, PhD, C. Hesdorffer, MD, J. Schwartz, MD, R.G. Hawks, MS, D.L. Martone, MS, M.S. Cairo, MD, S. DiMauro, MD, M. Stanzani, MD, J.H. Garvin Jr., MD, PhD, and D.G. Savage, MD

Come back enzyme ! »

Allogreffe de moelle

- **2012, Filosto et al, JON**
 - 2 patients, sources moelle osseuse
 - Protocole consensuel
 - Amélioration motilité gastrique, crampes. Examen neurologique inchangé
 - Décès à J15 du 1^{er} patient sur occlusion intestinale, et du second à M8 sur pneumopathie
- **2015, Peedikayil et al, Hématol Oncol Stem Cell**
 - 26 ans, BMI 12 kg/m², IK 50
 - Douleurs abdominales, hémorragie digestive, ptosis, ophtalmoplégie, troubles sensitifs
 - Conditionnement: Busulfan, Fludarabine
 - Diminution de la fréquence des diarrhées
 - Décès J24, sepsis et défaillance multiviscérale

« Come back enzyme ! »

Allogreffe de moelle

Article princeps

Hirano et al, 2006, neurology

- « Vingtaine » de patients
- Les plus :
 - Efficacité biologique ET clinique
 - Persistante...
 - Expérience de la technique
 - Validité consensuelle
- Les moins :
 - Risques ++, 70 % de mortalité à 5 ans
 - Sélection des patient (évolution naturelle)
 - Toxicité mitochondriale des drogues
- Trop peu nombreux et suivi court

*« Allogeneic hematopoietic SCT as treatment option for patients with mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): a **consensus conference** proposal for a standardized approach »,*

2011, Bone Marrow Transplantation

Et notre patient ...

- 23 ans
- 10 mois d'hospitalisation récente pour crise de POIC
- Décision colectomie partielle décembre 2014, colostomie transitoire
 - Régression complète des douleurs

Progression du MNGIE : un patient vu après des années d'évolution

Patient de 50 ans

- **Depuis l'enfance :**
 - faiblesse musculaire, troubles de la marche
 - ophtalmoplégie, Souques
- **37 ans :** diabète
- **40 ans :** surdité progressive
- Atteinte **massive de la motricité gastro-intestinale (POIC)**, responsable d'une **perte de poids** +++
- **Examen à 50 ans :**
 - Cachexie
 - Déficit moteur diffus modéré
 - ROT -

Patient de 50 ans

- CPK : 41 UI/l
- Glycémie : 7,2 mM
- Lactatémie de repos : 2,8 mM
- EFR : CV 54 %
- ECG : BBD
- Echographie cardiaque : N
- EMG : **neuropathie démyélinisante sévère** avec VCN < 30 m/s
- Manométrie : **abolition de la motilité oesophagienne**
- IRM cérébrale : **leucoencéphalopathie bilatérale diffuse**
- Activité **thymidine phosphorylase effondrée.**



Take Home Message

- Pathologie mitochondriale rare, AR
- Tableau digestif au premier plan
- Tableau musculaire pauvre, mais cachexie +++
- Démyélinisation SNC/SNP
- PEC symptomatique +++
- Promesses thérapeutiques ...

MNGIE Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Safety Study (MASS)

This study is currently recruiting participants. (see [Contacts and Locations](#))

Verified April 2015 by Columbia University

Sponsor:
Michio Hirano

Collaborator:
Cornell University

Information provided by (Responsible Party):
Michio Hirano, Columbia University

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT02427178

First received: February 10, 2015

Last updated: April 22, 2015

Last verified: April 2015

[History of Changes](#)